



(12) **DEMANDE DE BREVET EUROPEEN**

(21) Numéro de dépôt : **92403331.9**

(51) Int. Cl.⁵ : **F26B 5/06**

(22) Date de dépôt : **09.12.92**

(30) Priorité : **12.12.91 FR 9115463**

(43) Date de publication de la demande :
16.06.93 Bulletin 93/24

(84) Etats contractants désignés :
BE CH DE FR GB IT LI NL

(71) Demandeur : **Beurel, Guy**
46, avenue Aristide Briand
F-95530 La Frette sur Seine (FR)

(71) Demandeur : **Beurel, Serge**
49 bis avenue Aristide Briand
F-95530 La Frette sur Seine (FR)

(71) Demandeur : **Beurel, Gilles**
2, rue de la Gare
F-95530 La Frette sur Seine (FR)

(72) Inventeur : **Beurel, Guy**
46, avenue Aristide Briand
F-95530 La Frette sur Seine (FR)
Inventeur : **Beurel, Serge**
49 bis avenue Aristide Briand
F-95530 La Frette sur Seine (FR)
Inventeur : **Beurel, Gilles**
2, rue de la Gare
F-95530 La Frette sur Seine (FR)

(74) Mandataire : **Loyer, Bertrand**
Cabinet Pierre Loyer 77, rue Boissière
F-75116 Paris (FR)

(54) **Installation de lyophilisation.**

(57) Installation de lyophilisation du type comportant :

— deux enceintes contigües communiquant l'une avec l'autre, l'une (1) de dessiccation munie d'étagères (5) destinées à porter le produit à lyophiliser, l'autre (2) contenant le piège (6) destiné à recevoir l'eau contenue dans le produit,

— un ensemble de conduites de circulation de fluide caloporteur reliées entre elles et contenant un seul et même fluide caloporteur, caractérisée en ce qu'elle comporte :

— un circuit principal (7) fermé comportant en série au moins un groupe frigorifique (16) et une pompe de circulation (14) de telle sorte que le fluide caloporteur circule en continu dans ce circuit,

— en parallèle au moins un groupe de lyophilisation comprenant chacun une boucle de circuit primaire (9) traversant le piège (6), et en parallèle une boucle de circuit secondaire (8) traversant les étagères (5), la boucle secondaire étant reliée en parallèle à un circuit secondaire (80) muni d'un ensemble de régulation thermique (15) et d'une pompe de circulation (13) autonomes.

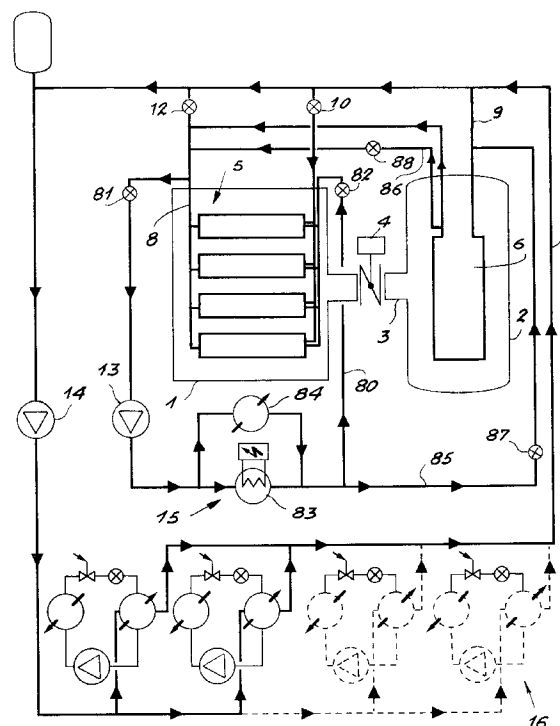


FIG. 2

L'invention concerne une installation de lyophilisation.

Les dispositifs de lyophilisation sont des installations destinées à dessécher des produits, généralement organiques, par sublimation à très basse température et très faible pression.

Les lyophilisateurs sont des appareils comportant deux enceintes: une première, dans laquelle sont disposés les produits à traiter et à côté, une seconde dans laquelle est disposé un organe appelé piège, destiné à recevoir l'eau provenant des produits. L'installation comporte en outre un ensemble d'appareils générateurs de vide, de froid, et des pompes de circulation des fluides caloporteurs qui portent les étagères et le piège à des températures déterminées provoquant la sublimation.

Dans les installations connues, les températures dans les enceintes sont régulées séparément par deux circuits de productions de chaleur et/ou de froid indépendants. L'enceinte, où sont entreposés les produits, ou enceinte de dessiccation est traversée par un premier circuit alimenté par un liquide frigorigène tel que celui commercialisé sous le nom "Fréon" et régulé en température par une centrale de production de froid et de chaud de manière à assurer le refroidissement des étagères et la congélation du produit, puis à les chauffer pour porter le produit aux températures de lyophilisation primaire (environ - 20°C) et secondaire (environ 30°C).

L'enceinte où se trouve le piège est traversée par un second circuit alimenté par un liquide silicone et régulé en température par une pluralité de centrales disposées en parallèle, chacune comportant de manière connue un condenseur et un échangeur au Fréon. Le choix de liquides frigorigènes différents est dû principalement au fait que les performances demandées aux circuits sont différentes: le premier circuit doit à la fois descendre à une température très basse (environ -45 à -50°C pour la congélation) mais pendant une courte durée, et haute (+30°C) alors que le second doit assurer seulement une température très basse (environ -50 à -70°C) et ce pendant plusieurs heures.

L'intérêt d'un tel dispositif est qu'il est possible de choisir des appareils frigorifiques répondant précisément aux conditions de travail spécifiques et offrant un rapport de performances optimal. L'inconvénient majeur est que le premier circuit est à détente directe et il est difficile de bien contrôler l'échange thermique dans la première enceinte, c'est à dire en définitive la lyophilisation.

Or il s'avère, pour certains produits et notamment les produits pharmaceutiques ou similaires, que ce n'est pas seulement la dessiccation qui est importante mais le fait que cette dessiccation s'effectue dans des conditions constantes.

Dès lors le problème n'est plus la recherche d'un coût de production optimal, ce que l'on obtient avec

des circuits frigorifiques séparés, mais la recherche d'un dispositif permettant le contrôle des conditions physiques (température, pression) de la dessiccation.

On connaît un dispositif de dessiccation comportant un seul fluide frigorigène, plus précisément un fluide dénommé R11; ce dispositif décrit un brevet US-A-3 656 240, comporte un générateur de froid qui alimente en parallèle les deux enceintes. Chaque portion de circuit comporte une pompe de circulation ce qui permet de contrôler le débit dans chaque enceinte mais cette installation ne permet pas le contrôle précis des échanges thermiques. En outre le liquide utilisé ne peut être porté à une température élevée supérieure à 60°C tout en conservant des pressions faibles, de l'ordre de la pression atmosphérique. Il est par conséquent impossible de stériliser les enceintes avec le fluide R11.

Or, les enceintes de dessiccation utilisées pour les produits très délicats comme les produits pharmaceutiques doivent impérativement être exempts de toute bactérie ou particule pathogène équivalente, ce qui s'obtient par une stérilisation à chaud.

Le dispositif US ne peut donc être utilisé.

L'invention a pour objectif de résoudre les inconvénients précédents afin de réaliser un dispositif de régulation de production calorifique très précis en utilisant un dispositif du genre de celui décrit au brevet US A 3 656 240, c'est-à-dire en utilisant un seul et même fluide dans toute installation.

L'invention a pour objet une installation de lyophilisation du type comportant:

- deux enceintes contiguës communiquant l'une avec l'autre, l'une de dessiccation munie d'étagères destinées à porter le produit à lyophiliser, l'autre appelée piège destinée à recevoir l'eau contenue dans le produit,

- un ensemble de conduites de circulation de fluide caloporteur reliées entre elles et contenant un seul et même fluide caloporteur,

caractérisée en ce qu'elle comporte :

- un circuit principal fermé comportant en série au moins un groupe frigorifique et une pompe de circulation de telle sorte que le fluide caloporteur circule en continu dans ce circuit,

- en parallèle au moins un groupe de lyophilisation comprenant chacun une boucle de circuit primaire traversant le piège, et en parallèle une boucle de circuit secondaire traversant les étagères, la boucle secondaire étant reliée en parallèle à un circuit secondaire muni d'un ensemble de régulation thermique et d'une pompe de circulation autonomes.

L'installation selon l'invention, et plus particulièrement appliquée au traitement des produits pharmaceutiques, est encore remarquable par les caractéristiques suivantes :

- le circuit principal comporte un réservoir de stockage destiné à assurer la régulation ther-

mique de l'installation;

- le liquide caloporteur est un liquide frigorigène silicone capable d'être mis à la température de 122°C au moins tout en restant à la pression d'environ 1000 pascals (ou 10 g/cm²);
- elle comporte une dérivation entre les boucles primaires et secondaires de telle sorte que les étagères et le piège puissent être alimentés par l'ensemble secondaire de régulation thermique, en étant séparés du circuit principal.

En variante l'installation comporte deux ou deux-n groupes de lyophilisation, les enceintes de dessiccation étant contiguës deux à deux et reliées par une conduite de communication contrôlée par une vanne. Cette variante permet de fonctionner en alternance sur l'un ou l'autre groupe de lyophilisation et ainsi permet une production quasi-continue.

Afin de mieux comprendre l'invention on a illustré au dessin annexé un exemple non limitatif du dispositif selon l'invention:

- la figure 1 est un schéma simplifié d'une première forme de réalisation de l'invention,
- la figure 2 est une variante de réalisation de l'invention.
- les figures 3a, 3b, 3c, 3d illustrent les quatre phases principales du fonctionnement de l'installation selon l'invention.
- la figure 4 illustre une installation comportant deux groupes de lyophilisation en parallèle sur le circuit principal;
- la figure 5 illustre l'installation selon la figure 4, les groupes de lyophilisation étant accouplés pour un fonctionnement alterné.

Sur le dessin on voit que l'installation de lyophilisation comporte principalement deux enceintes, l'enceinte 1 de dessiccation comportant les étagères 5 sur lesquelles sont disposés les produits à dessécher, et l'enceinte 2 où se trouve le piège 6 sur lequel l'eau contenue dans les produits doit migrer; les enceintes 1 et 2 communiquent par une tubulure 3 contrôlée par une vanne 4.

Selon l'invention l'installation comporte un circuit principal 7 de régulation de température formant un circuit fermé 7. Ce circuit comporte une centrale de production de froid 16 et une pompe de circulation 14 de sorte que la régulation thermique en froid est continue et indépendante de tout circuit secondaire (groupes de lyophilisation).

Ce circuit principal 7 est destiné à alimenter un ou plusieurs groupes de lyophilisation montés en parallèles.

Afin que la consommation en fluide froid d'un groupe de lyophilisation n'ait pas de conséquence sur la consommation des autres groupes, il est nécessaire que la réserve en énergie frigorigène soit importante. A cette fin, on prévoit sur le circuit un réservoir.

D'autre part, l'utilisation d'un seul fluide pour la lyophilisation et la stérilisation conduit à choisir des

fluides silicones aux performances très larges, par exemple dans la famille des polymères de diméthylsiloxane, mais qui ont une viscosité importante ce qui pose un problème aux basses températures.

Selon l'invention on résout ce problème en utilisant pour le circuit principal des conduites de grosse section, de diamètre de l'ordre de 100 millimètre au moins, la conduite elle-même constituant alors le réservoir de chaleur.

Dans la variante de la figure 1, le circuit principal alimente un groupe de lyophilisation.

Chaque groupe comporte en parallèle sur le circuit principal 7 une dérivation primaire 9 qui traverse le piège, et une dérivation secondaire 8 qui traverse les étagères.

La dérivation secondaire 8 est reliée au circuit principal par les conduites d'entrée 20 et de sortie 21, chacune munie de vannes d'isolation 10 et 12.

Sur cette dérivation est installée en parallèle une conduite 80 contrôlée par des vannes 81 et 82 comportant une pompe de circulation 13, un ensemble de régulation thermique (chaud et froid) 15. Lorsque les vannes 10 et 12 sont fermées et les vannes 81 et 82 ouvertes, les conduites 8 et 80 forment un circuit secondaire, indépendant du circuit principal 7.

La centrale de régulation 15 comporte un groupe frigorigène 83 et un réchauffeur 84.

Le circuit principal 7 comporte en parallèle une série de centrales 16 de production frigorigène. Cette disposition permet à la fois de remédier aux avaries intempestives d'une centrale, pendant le traitement et d'avoir une plus grande souplesse de puissance, et en conséquence cette disposition permet d'alimenter plusieurs groupes de lyophilisation comme le montre la figure 4.

Dans la variante de la figure 2 l'installation comporte deux conduites 85, 86 contrôlées par des vannes 87, 88 qui relient la dérivation alimentant le piège au circuit secondaire. Cette extension est destinée à utiliser le groupe thermique 15 pour le réchauffage du piège et son déchargement d'eau et pour le refroidissement du piège après stérilisation.

Dans les variantes des figures 4 et 5 l'installation comporte deux groupes de lyophilisation montés en parallèle sur la conduite principale 7 et alimentés par le groupe frigorigène 16 et la pompe 14.

En outre dans l'installation selon la figure 5, les enceintes 1 et 1' de dessiccation sont montées contiguës et l'on prévoit entre elles une conduite 89 de communication contrôlée par un jeu de vannes 100. Les circuits secondaires sont également reliés entre eux de manière à assurer une régulation thermique identique dans l'ensemble des conduites.

Le dispositif fonctionne de la manière suivante (sur la figure 3 les parties en trait fort sont les éléments de circuit actifs):

Phase 1 : congélation du produit (figure 3a)

- on isole le piège en fermant la communication 4 entre les enceintes 1 et 2 et en isolant la dérivation 9;
- on isole la pompe de circulation 13 et la centrale thermique 15 (vannes 81,82 fermées) et
- on alimente les étagères 5 en fluide froid avec le circuit principal 7 (par les ouvertures des vannes 10 et 12).

Phase n° 2 : lyophilisation (figure 3b)

- lorsque la congélation est achevée, on ferme les vannes 10 et 12, on ouvre les vannes 81, 82 : ainsi le circuit secondaire 8,80 du circuit principal; on ouvre la communication 4,
- on met en marche la centrale de chauffage 84 et la pompe de circulation 13, pendant que le piège est alimenté par la circulation du fluide dans la dérivation 9;
- la lyophilisation comprend deux étapes primaire et secondaire ; la lyophilisation se caractérise en ce qu'on élève la température du produit, ce qui se fait avec la centrale 84.

Lorsque la lyophilisation secondaire est terminée on refroidit les produits secs avec la centrale de froid 83.

Phase 3 : vidange et stérilisation

En fin de lyophilisation on sort de l'enceinte de dessiccation les produits secs (de manière connue en soi) puis on vide le piège de sa glace. A cette fin (figure 3c):

- on isole les étagères et le piège, du circuit principal 7 : vannes 10, 12, 90, 91 fermées et vannes 87, 88 ouvertes;
- on met en marche la centrale de chauffage 84, la chaleur dans le piège activant la fonte;
- on porte la chaleur dans le circuit à la température de 122°C et on l'y maintient pendant le temps suffisant pour assurer la stérilisation du piège et des étagères.

Phase n° 4 : refroidissement (figure 3d)

Afin d'éviter un temps de refroidissement trop long et tout choc thermique avec le fluide à très basse température du circuit principal 7, on utilise le fluide de la boucle secondaire pour le refroidissement : on isole le piège du circuit principal et on l'alimente par l'extension 87,88 du circuit secondaire. Le fluide du circuit secondaire 8, 80, est alors refroidit par la centrale de refroidissement 83.

Comme on le voit les températures du piège et des étagères sont régulées avec un seul et même fluide qui circule dans un seul circuit, muni de deux cen-

trales de régulation de températures. Cette disposition apporte les avantages suivants:

- la régulation de la température des étagères est plus précise puisque l'on peut déterminer avec exactitude les températures entrante et sortante dans le piège et dans les étagères et contrôler les débits;
- la vitesse de sublimation de l'eau peut être contrôlée, cette vitesse dépendant de la température des étagères;
- après leur stérilisation préparatoire, le refroidissement des étagères et du piège est plus rapide et efficace;
- le refroidissement du produit, en fin de lyophilisation secondaire, peut être très rapide voire instantané en mélangeant les liquides des boucles primaires et secondaires.

En outre par la suppression de la longue boucle de Fréon qui alimente habituellement les étagères on supprime également les problèmes qui en résultaient et notamment les retours d'huile difficiles, les contraintes d'implantation et le coût en Fréon.

Revendications

1- Installation de lyophilisation du type comportant:

- deux enceintes contigües communiquant l'une avec l'autre, l'une (1) de dessiccation munie d'étagères (5) destinées à porter le produit à lyophiliser, l'autre (2) contenant le piège (6) destiné à recevoir l'eau contenue dans le produit,

- un ensemble de conduites de circulation de fluide caloporteur reliées entre elles et contenant un seul et même fluide caloporteur, caractérisée en ce qu'elle comporte :

- un circuit principal (7) fermé comportant en série au moins un groupe frigorifique (16) et une pompe de circulation (14) de telle sorte que le fluide caloporteur circule en continu dans ce circuit,
- en parallèle au moins un groupe de lyophilisation comprenant chacun une boucle de circuit primaire (9) traversant le piège (6), et en parallèle une boucle de circuit secondaire (8) traversant les étagères (5), la boucle secondaire étant reliée en parallèle à un circuit secondaire (80) muni d'un ensemble de régulation thermique (15) et d'une pompe de circulation (13) autonomes.

2- Installation de lyophilisation de produits pharmaceutiques selon la revendication 1 caractérisée en ce que le circuit principal (7) comporte un réservoir de stockage destiné à assurer la régulation thermique de l'installation.

3- Installation de lyophilisation de produits phar-

maceutiques selon la revendication 1 caractérisée en ce que le liquide caloporteur est un liquide frigorigène silicone capable d'être mis à la température de 122°C au moins tout en restant à la pression d'environ 1000 Pascals.

5

4- Installation selon la revendication 1 caractérisée en ce qu'elle comporte une dérivation (85,86) entre les boucles primaires et secondaires de telle sorte que les étagères (5) et le piège (6) puissent être alimentés par l'ensemble secondaire de régulation thermique (15) en étant séparés du circuit principal (7).

10

5- Installation selon la revendication 1 caractérisée en ce qu'elle comporte deux groupes de lyophilisation, les enceintes (1,1') portant les étagères étant contiguës et reliées par une conduite (89) de communication contrôlée par une vanne (100).

15

20

25

30

35

40

45

50

55

5

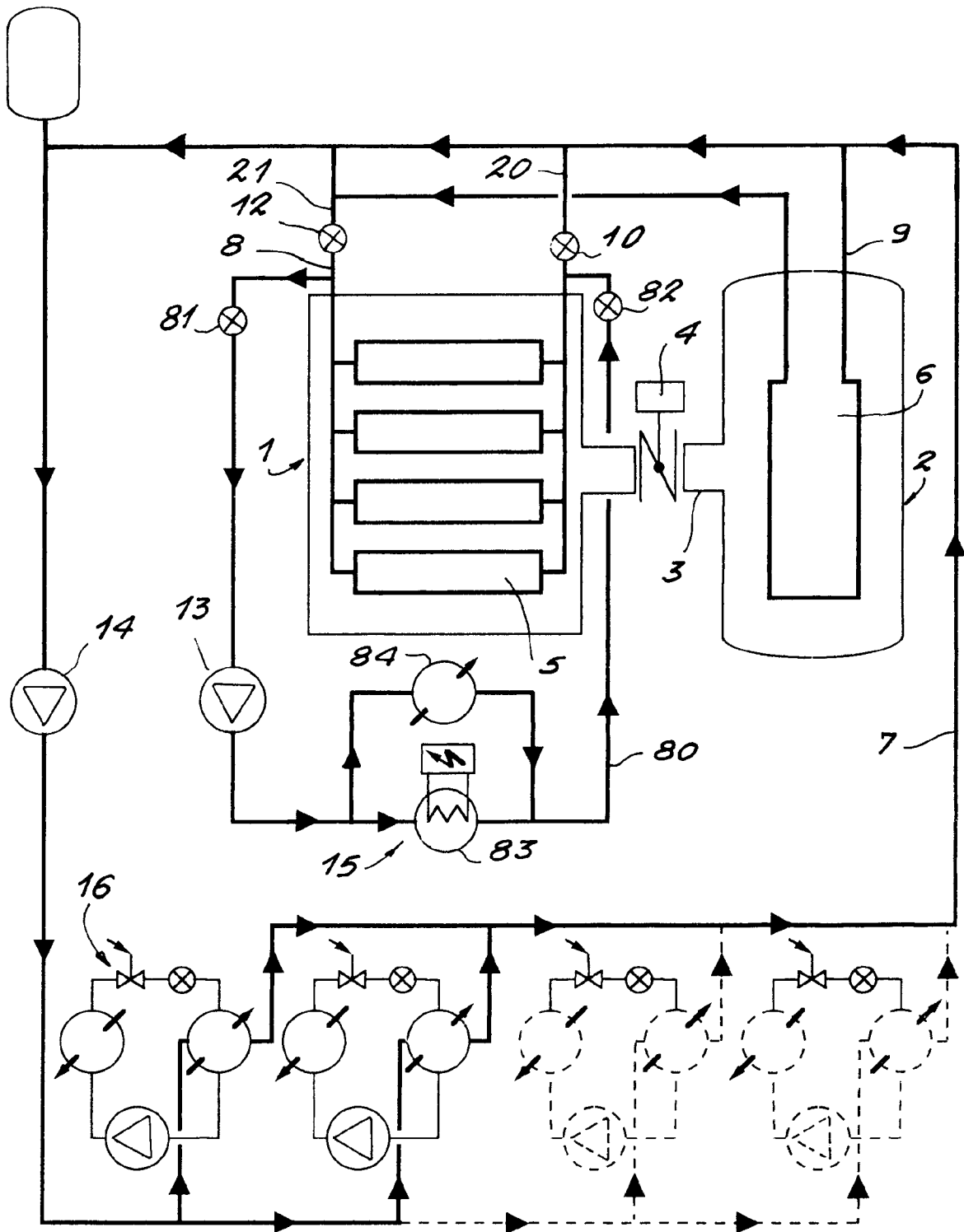


FIG. 1

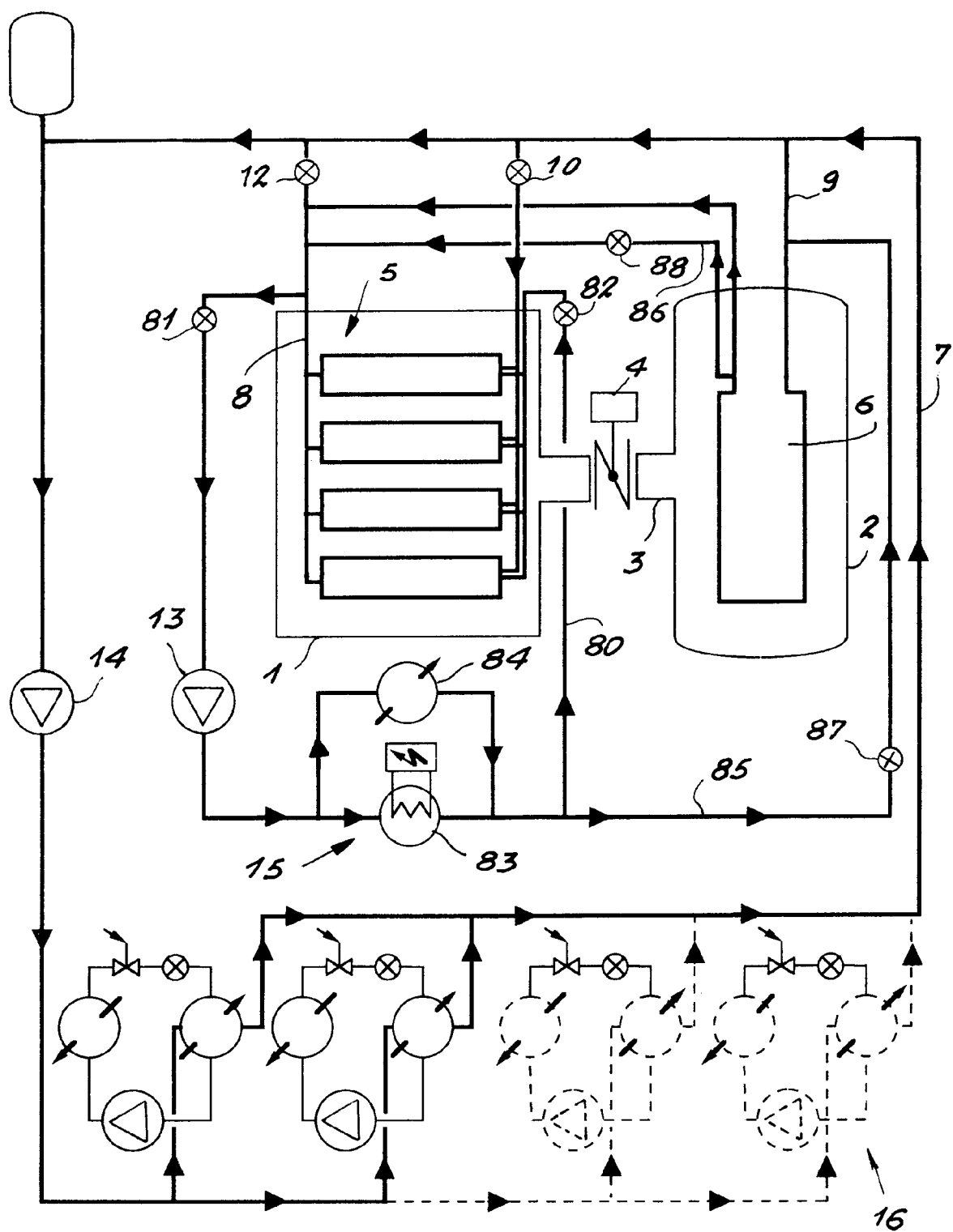


FIG. 2

FIG. 3 a

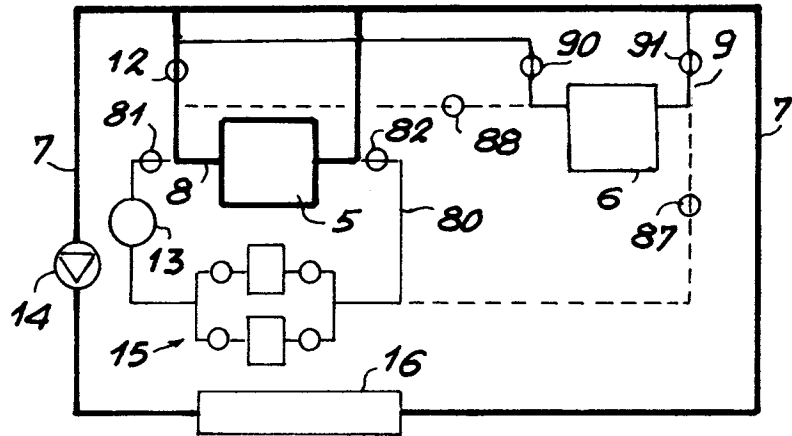


FIG. 3 b

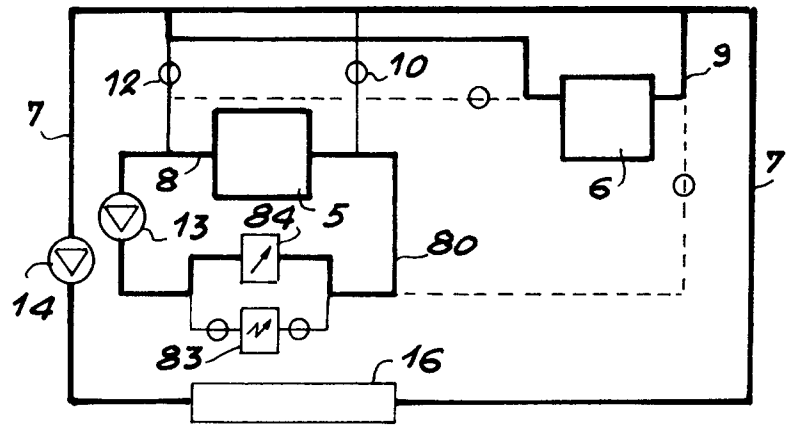


FIG. 3 c

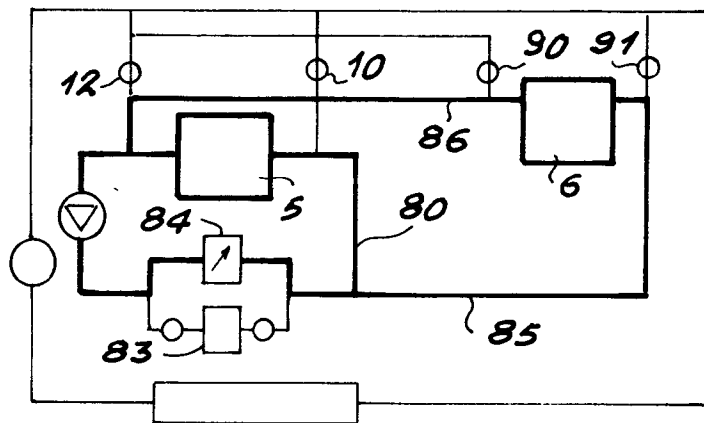
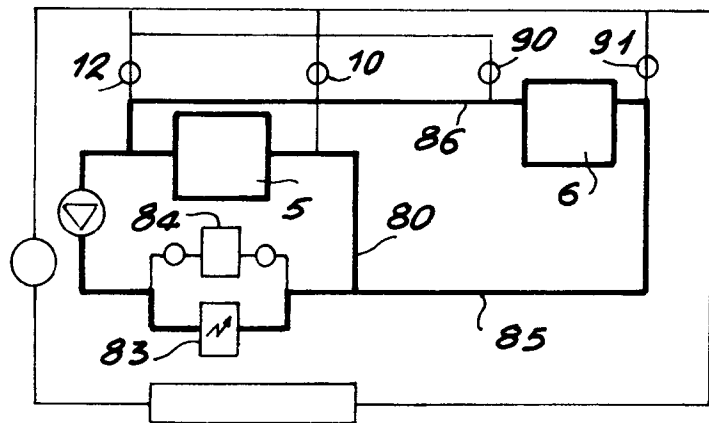


FIG. 3 d



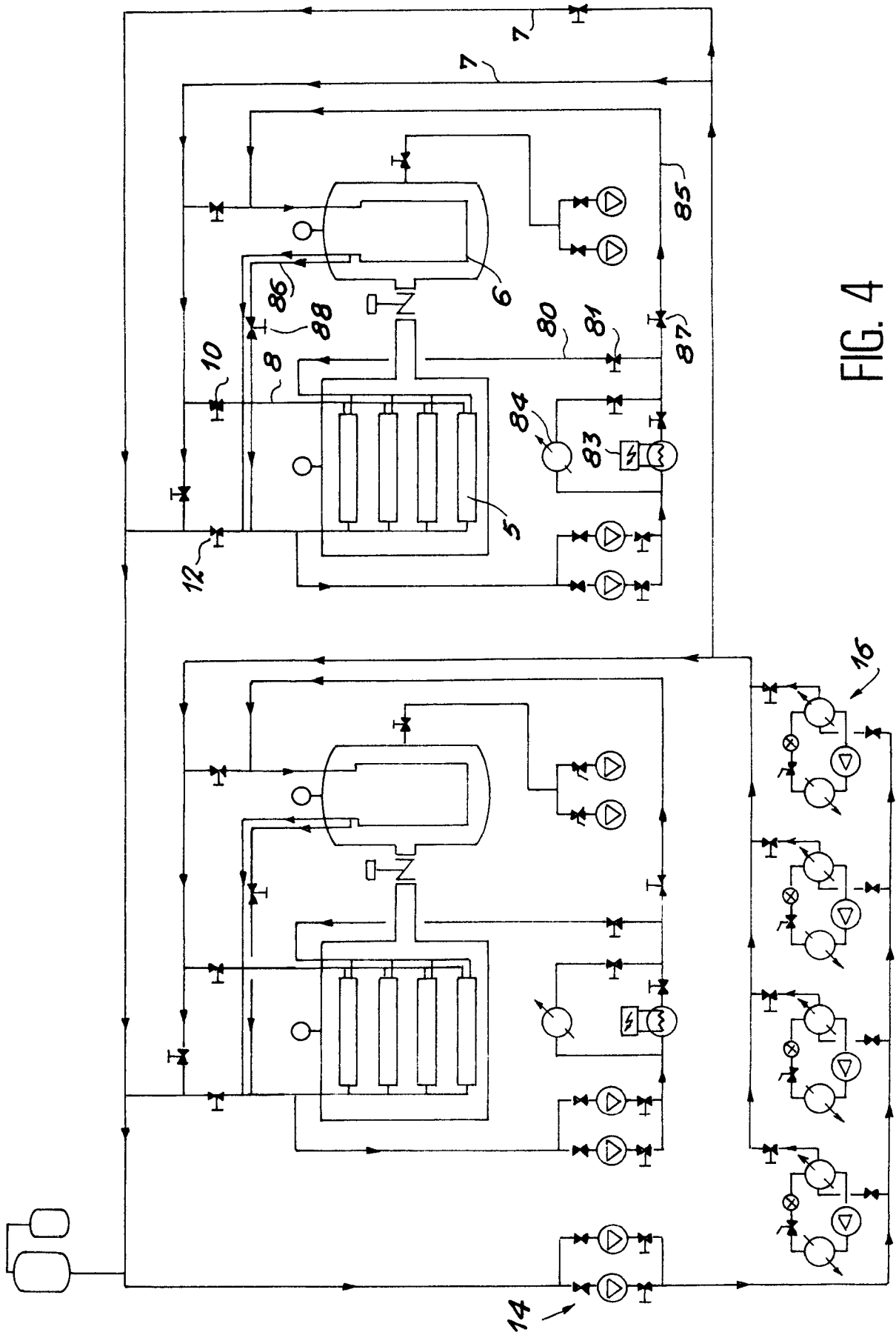


FIG. 4

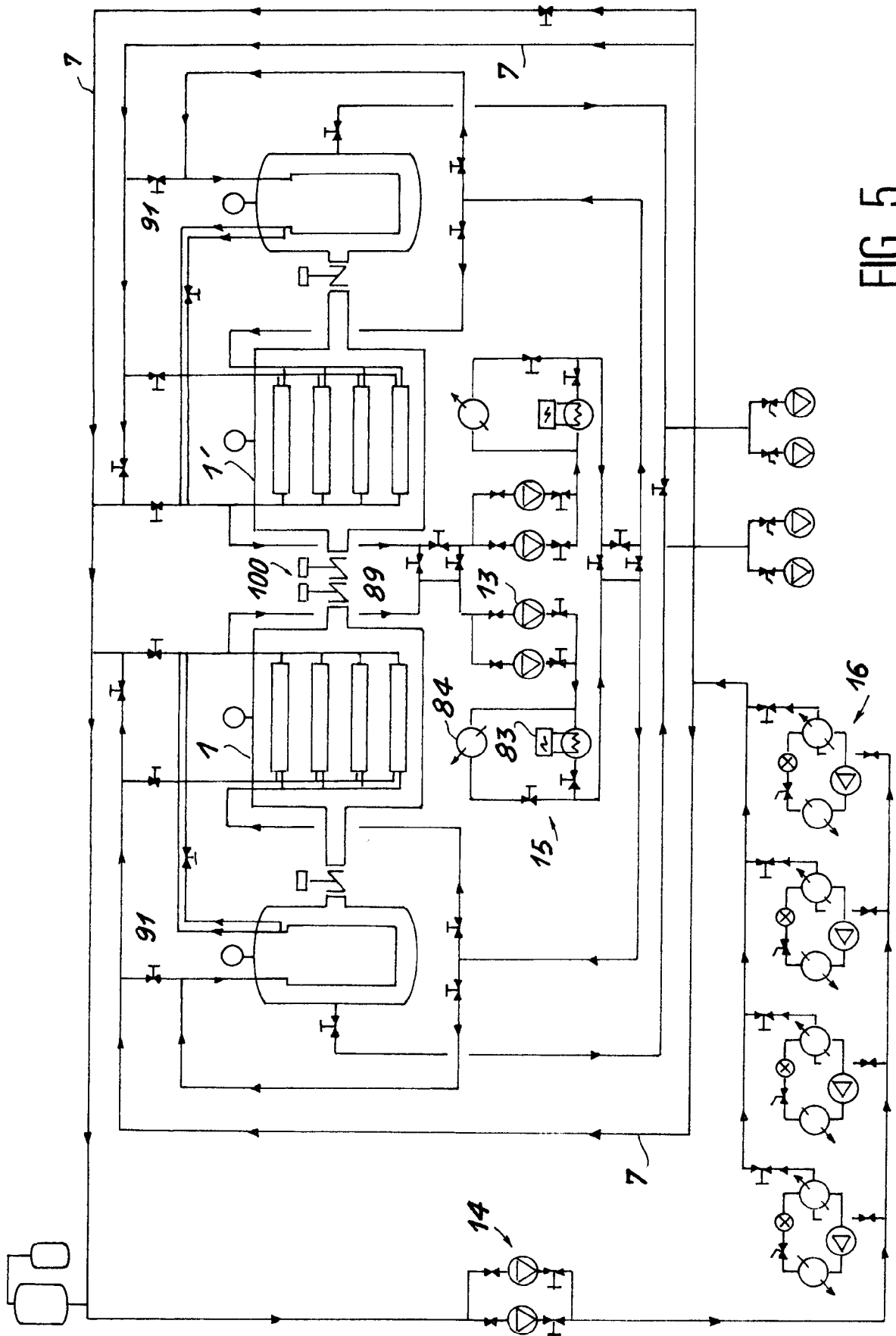


FIG. 5



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numero de la demande

EP 92 40 3331

| DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS | | | |
|---|--|---|--|
| Catégorie | Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes | Revendication concernée | CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.5) |
| D,A | DE-A-2 025 999 (N.V. PHILIPS' GLOEILAMPENFABRIEKEN) * le document en entier * | 1,2 | F26B5/06 |
| A | FR-A-2 461 213 (KYOWA VACUUM ENGINEERING, LTD.) * le document en entier * | 1 | |
| A | DRYING TECHNOLOGY vol. 9, no. 4, Septembre 1991, NEW YORK, US pages 891 - 925 , XP000232604 ADAMS 'FREEZE-DRYING OF BIOLOGICAL MATERIALS' * page 901, alinéa 3.1 * | 3 | |
| | | | DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5) |
| | | | F26B |
| Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications | | | |
| Lieu de la recherche LA HAYE | | Date d'achèvement de la recherche 12 MARS 1993 | Examinateur SILVIS H. |
| <p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p> | | | |

EPO FORM 1503 (3.82) (P0402)